

ÜBER DEN WERT DER FLUORESZENZANGIOGRAPHIE
ALS HILFE BEI DER DIAGNOSTIK
INTRAOCULARER TUMOREN

KLAUS SCHNEIDER
—

1974
—

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Augenklinik Mainz

Direktor: Prof. Dr. A. Nover

Über den Wert der Fluoreszenz-
angiographie als Hilfe bei
der Diagnostik intraocularer
Tumoren

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität
Mainz

vorgelegt von

Klaus Schneider

aus Bad Kreuznach

Mainz, 11. 3. 1973

Dekan des Fachbereichs
operative Medizin:

Prof. Dr. H. Langendorf

Referent:

Prof. Dr. Nover

Tag der mündlichen
Prüfung:

15. Mai 1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF 06132/5711



G l i e d e r u n g

A. <u>Einleitung</u>	I. Intraoculare Tumoren	1
	II. Methoden zur Diagnostik intraocularer Tumoren	6
	1. Prüfung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes	7
	2. Diasklerale Durchleuchtung	8
	3. Probepunktion	10
	4. Radioaktive Isotope	10
	5. Melaninprobe	12
	6. Nachweis von Tumorzellen im strömenden Blut	12
	7. Ultraschall	13
B. <u>Hauptteil</u>	I. Die fluoreszenzangiographische Methode	15
	1. Untersuchungsgang	16
	2. Das normale Angiogramm	16
	II. Eigenes Krankengut	18
	1. Alter und Geschlecht	18
	2. Anamnese	19
	3. Klinische Befunde	19
	4. Histologische Befunde	21
	III. Ergebnisse der verschiedenen diagnostischen Methoden	22
	1. Bestimmung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes	22
	2. Diasklerale Durchleuchtung	23
	3. Melaninprobe	23
	4. Ultraschalldiagnostik	23
	5. Fluoreszenzangiographie	24
C. <u>Diskussion</u>		32
D. <u>Zusammenfassung</u>		44
E. <u>Literatur</u>		45

Von allen intraocularen Tumoren stellen die Pigmentgeschwülste den Ophthalmologen vor die schwersten diagnostischen Probleme. Bedenkt man, daß einerseits gutartige Pigmentflecke zu bösartigen Melanoblastomen werden können (HIRSCHBERG und HOPPE, HEINE 1923, SCHAPPERT-KIMMYSER) und andererseits die Melanosarkome der Uvea auch nach der Enucleation des erkrankten Auges noch eine Mortalität von 40 % innerhalb der 5-Jahres-Grenze haben (BENTHIEN), so wird jedem klar, wie dringlich und oft lebensrettend die frühzeitige und sichere Diagnostik dieser Geschwülste ist (KRAUS).

I. Intraoculare Tumoren.

Im Augenininneren kommen in Iris, Ziliarkörper und Aderhaut (= Uvea) verschiedene Pigmentgeschwülste vor. Häufig findet man als harmlosen Nebebefund Pigmentflecke, die eine physiologische Anhäufung normaler Pigmentzellen in sonst pigmentarmem Gewebe darstellen. Sie entstehen ab dem 6. Lebensjahr, erreichen bei Erwachsenen eine Häufigkeit bis 48 % (REESE), kommen in Iris und Aderhaut vor und liegen hier in den äußeren Schichten.

Ebenfalls gutartig und harmlos sind die klinisch und histologisch schwer von den Pigmentflecken zu trennenden benignen Melanome oder Naevi. Sie kommen in allen drei Abschnitten der Uvea vor, bestehen aus einer Ansammlung gutartiger Pigmentzellen, dringen etwas tiefer in das Stroma ein und sind häufig ein wenig erhaben.

Klinisch ist es oft schwierig, einen gutartigen Pigmentzelltumor von einem malignen Melanoblastom abzugrenzen. Schließlich ist im Augenninneren auch gleichzeitiges Vorkommen von benignen und malignen Melanomen nicht selten (SCHAPPERT-KIMMYSER).

Die Häufigkeit der malignen intraocularen Melanoblastome soll in den letzten Jahren zugenommen haben (APPONI), die Lokalisation verteilt sich auf die drei Abschnitte der Uvea folgendermaßen: 1/10 Iris, 1/10 Ziliarkörper und 8/10 Chorioidea (THIEL, OTTO und TOPPEL). Sie treten in jedem Lebensalter auf (JESS, BENEDICT), haben aber ihren Häufigkeitsgipfel für Frauen, die etwas seltener betroffen sind, im 5. Lebensjahrzehnt und für Männer im 6.

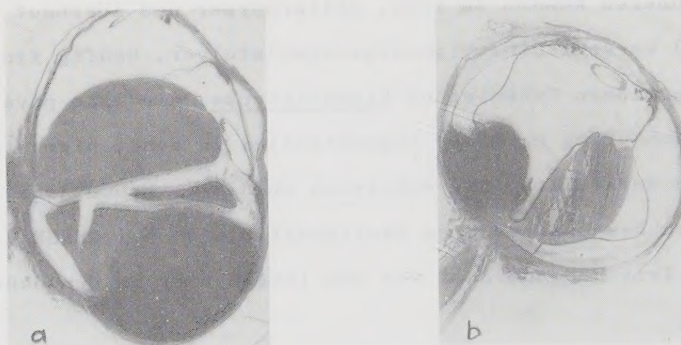


Abb.1a,b: Makroskopische Ansicht eines Augapfelquerschnittes (HE-Färbung, Vergrößerung 2fach) zur Demonstration der Lage eines malignen Melanoms: a) Tumor in Nähe des Äquators; b) Tumor am hinteren Pol.

Bei der seltenen Lokalisation in Iris und Ziliarkörper werden die Tumoren durch die Veränderungen an den vorderen Augenabschnitten relativ frühzeitig bemerkt. Die sehr viel häufigeren malignen Aderhautmelanome liegen nach THIEL zu 29,4 % äquatorial und zu 58,6 % im Bereich des hinteren Augenpoles (Abb.1a,b).

Bei Äquatorialem Sitz tritt erst bei erheblicher Größe der Geschwulst eine periphere Einschränkung des Gesichtsfeldes auf, die vom Patienten relativ spät bemerkt wird. Dagegen kommt es bei einer Tumorlokalisation im Bereich des hinteren Poles schon frühzeitig zu subjektiven Beschwerden in Form von relativen oder absoluten Skotomen, Photopsien, Metamorphopsien und Minderung der zentralen Sehschärfe.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Melanosarkome ist sehr unterschiedlich: es sind Verläufe bis zu 20 Jahren beschrieben worden (KOENIG), doch gibt es auch Beobachtungen, wo kleine Tumoren schon innerhalb kurzer Zeit in bzw. durch die Sklera gewachsen sind (WEGNER und MARQUARDT) (Abb. 2).

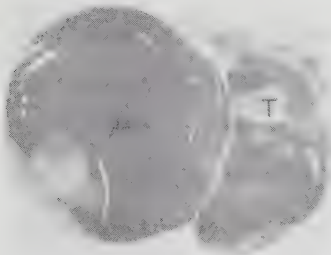


Abb.2: Makroskopische Ansicht eines Augapfelquerschnittes (HE-Färbung, Vergrößerung 2fach). In der Abb. wird das infiltrierende Wachstum des Tumors in Form eines Durchbruches durch die Sklera deutlich.
A = Augapfel
T = Tumor

Das intraoculare Wachstum des Melanosarkoms vollzieht sich nach der Zerstörung der Lamina elastica chorioideae pilzartig in den subretinalen Raum. Eine Zerstörung der Retina und Eindringen in den Glaskörper ist selten, jedoch besteht häufig eine umschriebene Netzhautabhebung über dem Tumor. Bei weiterem überstürztem Wachstum entstehen infolge mangelhafter Blutversorgung häufig Nekrosen (Abb. 3) im Tumorgewebe, SAMUELS (1934) fand sie unter 106 histologisch untersuchten malignen Tumoren der Uvea 84mal. Falls größere

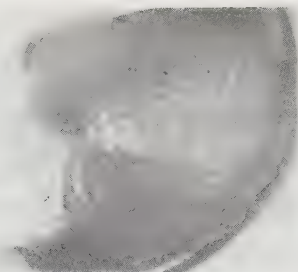


Abb.3: Mikroskopische Aufnahme eines malignen Melanoms der Aderhaut (HE-Färbung, Vergrößerung 10fach). Deutlich sind im Tumorrinneren große cystische Spalträume sowie ausgedehnte Nekrosenbildung sichtbar.

Hohlräume bestehen bleiben, können sie bei der diaskleralen Durchleuchtung Anlaß zu Fehldeutungen geben (KENNEDY).

Zwar bietet die derbe Sklera dem Tumorwachstum einen gewissen Widerstand, dafür ist aber eine frühzeitige Metastasierung auf haematogenem Wege infolge des engen Kontaktes der Tumoren mit dem Gefäßsystem zu erwarten; weiterhin ist eine freie Metastasenbildung über das Kammerwasser möglich. Dementsprechend lassen sich zuweilen Tumorzellen im Kammerwasser nachweisen (BÖRNER).

Histologisch bieten die Pigmenttumoren der Uvea ein vielgestaltiges Bild, wobei die Zellstruktur für die Prognose der Erkrankung von Bedeutung ist (CALLENDER). Nach CALLENDER und WILDER ist auch der Gehalt an argyrophilen Fasern ein wichtiges Kriterium für die Bösartigkeit der Melanosarkome.

Wegen der zahlenmäßig hohen Metastasierungsrate, hauptsächlich in die Leber, jedoch auch in Gehirn, Hirnhäute, Rücken-

mark, Magen, Lunge, Lymphdrüsen, Knochen und Nieren werden die malignen Aderhautmelanome mit zu den bösartigsten Tumoren gezählt. Bei den fast immer frühzeitig zu erkennenden Iristumoren beträgt die Mortalität 9,4 % (REESE), während die Melanome anderer Lokalisation prognostisch erheblich ungünstiger zu beurteilen sind. Bei Nichtbeachtung der 5-Jahres-Grenze muß insgesamt mit einer Mortalität an Metastasen von etwa 50 % gerechnet werden (VON HIPPEL, CALLENDER und WILDER, JENSEN).

Schließlich ist bei den intraocularen Tumoren noch das seltene Retinoblastom als ortsständiger Tumor aufzuführen (NOVER und OEHLERT), das jedoch außerhalb des Rahmens dieser Arbeit liegt und daher unberücksichtigt bleibt.

Zuletzt muß differentialdiagnostisch auch immer an nicht ortsständige metastatische Geschwülste der Uvea gedacht werden. Sie lassen sich vorwiegend auf primäre Karzinome, nur selten auf Sarkome zurückführen (KRUKENBERG, VON PAPOLCZY, SCHINZ). Klinisch beginnen die Aderhaut-Metastasen als umschriebene, gelblich-graue, unscharf begrenzte Herde, häufig liegen mehrere nebeneinander oder in beiden Augen. Sie wachsen schnell in die Breite, wobei die einzelnen Metastasen konfluieren; zumeist sind sie nur gering prominent. Pigmentierungen und Blutungen in ihrem Bereich sind selten, das unterscheidet sie in vielen Fällen von den intraocularen Primärtumoren.

II Methoden zur Diagnostik intraocularer Tumoren.

Der Ophthalmologe hat bezüglich der Erkennung pathologischer Veränderungen eine Sonderstellung in den verschiedenen medizinischen Fachrichtungen, kann er doch ohne schwierig zu handhabende Hilfsmittel in zum Teil starker optischer Vergrößerung fast alle Veränderungen direkt betrachten. Zur Erkennung intraocularer Tumoren der vorderen Augenabschnitte stehen ihm die focale Beleuchtung und die Spaltlampe einschließlich einiger Zusatzgeräte, insbesondere des Gonioskopes zur Betrachtung des Kammerwinkels zur Verfügung. Äquatorial gelegene Tumoren können mit der Spaltlampe und dem Goldmann-Kontaktglas sowie der indirekten Ophthalmoskopie gesehen werden, während eine Beurteilung von tumorösen Veränderungen im Bereich des hinteren Augenpols mit der direkten und indirekten Ophthalmoskopie möglich ist.

Dennoch ist es selbst für den erfahrenen Untersucher oft schwer, auf Grund des klinischen Bildes eine sichere Differentialdiagnose zwischen gut- und bösartigen Melanomen zu treffen und diese von Pseudotumoren oder subretinalen Blutungen abzugrenzen. Auf der anderen Seite steht hinter der Diagnose oft ein gravierender Eingriff, nämlich die Entfernung des - unter Umständen noch gut sehenden - Auges.

In diesem Zusammenhang muß daran erinnert werden, daß nach der Statistik von BETTMAN und FELLOWS in 10 % der wegen Tumorverdacht enucleierten und zur histologischen Untersuchung gelangten Augen kein bösartiger Aderbaultumor nachge-

wiesen werden konnte. In der Aufstellung von REESE und JONES lag fast in der Hälfte der Fälle kein malignes Melanom vor. KIRK und PETTY konnten bei 228 von ihnen untersuchten und wegen malignen Melanoms enucleierten Augen 51mal die Diagnose nicht bestätigen, BETTMAN und FELLOWS kommen auf 12,9 % Fehldiagnosen. Andererseits fanden BETTMAN und FELLOWS auch 10 % klinisch nicht diagnostizierte, jedoch histologisch nachweisbare maligne Melanome. Von anderen Autoren wird dieser Prozentsatz - insbesondere bei Berücksichtigung von an Glaucom und Cataract erblindeten sowie phthisischen Bulbi - sogar noch wesentlich höher angegeben (bei TERRY und JOHNS mit 44,6 % und bei BADTKE mit 50 %).

Alle diese Zahlen zeigen, daß die Diagnostik der intraocularen Tumoren nach wie vor ein großes Problem in unserem Fachgebiet darstellt und man sich bemühen muß, noch genauere diagnostische Verfahren zu entwickeln.

1. Prüfung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes.

Jeder intraoculare Tumor führt mit zunehmendem Wachstum zu Funktionseinschränkungen, die subjektiv erkannt werden. Bei Lokalisation des Prozesses im Bereich der Netzhautmitte fallen die Wahrnehmungen in Form von Photopsien, Metamorphopsien oder Minderung der zentralen Sehschärfe bereits bei sehr kleinen Tumoren auf und führen die Patienten rasch zum Augenarzt.

Eine weitere Methode ist die Gesichtsfelduntersuchung am Perimeter. 1917 bereits glaubte MOORE, daß, wenn eine unregelmäßige Netzhautpigmentierung vorliegt und Gesichtsfeldskotome vorhanden sind, diese eindeutig für einen malignen Prozeß sprechen, da gutartige Naevi keine Gesichtsfelddefekte verursachen. Erst in neuerer Zeit, im Zusammenhang mit der Vervollkommenung der Perimetrie, wiesen REESE und JONES sowie HOGAN daraufhin, daß auch Naevi relative Skotome hervorrufen können. So fand auch NAUMANN an 15 von 59 klinisch untersuchten Aderhautnaevi naevusabhängige relative Skotome, die zwar regelmäßig kleiner waren als der Naevus selbst, aber nur 4mal so diskret, daß sie nur mit Hilfe der statischen Perimetrie nachgewiesen werden konnten. Da alle diejenigen Naevi, welche Gesichtsfelddefekte verursachten, meßbar prominent waren, führte er die relativen Skotome auf die durch die Tumorprominenz bedingte Verlagerung der Netzhaut aus der Brennebene und auf eine funktionelle Beeinträchtigung der Netzhaut selbst zurück.

Bei der Differentialdiagnose von kleinen, pigmentierten Aderhauttumoren ist die Gesichtsfelduntersuchung insofern von Wert, als das Fehlen eines Ausfalles gegen einen malignen Prozeß spricht, ein vorhandenes Skotom aber nicht immer Malignität beweist.

2. Diasklerale Durchleuchtung.

Dieses diagnostische Verfahren wurde erstmals 1884 von LANGE

angewandt, welcher zeigen konnte, daß die Pupille bei Durchleuchtung der Sklera im Bereich eines soliden Tumors dunkel bleibt, im Bereich einer serösen Netzhautabhebung dagegen rot aufleuchtet. Die von der auf die Sklera aufgesetzten Lampe ausgehenden und in das Augenninnere eindringenden Lichtstrahlen werden zum größten Teil vom Augenhintergrund reflektiert und bringen den vorderen Augenabschnitt, insbesondere die Pupille, zum Aufleuchten. Liegt zwischen der Lichtquelle und der Pupille eine lichtabsorbierende Schicht, z. B. ein Tumor, so kommt es zu einer "diaskleralen Verschattung". Nach JENSEN können auf diese Weise 85 % bis 90 % der Aderhauttumoren diagnostiziert werden.

Durch Verschieben der Lampe läßt sich auch die Ausdehnung des Tumors leicht bestimmen. Da die meisten intraocularen Tumoren hinter dem Äquator sitzen, müssen zu ihrer Diagnose durch Diaphanoskopie die Bindehaut eröffnet und unter Umständen sogar Augenmuskeln abgetrennt werden (= blutige Diaphanoskopie nach GOLOWIN 1910).

Die Unsicherheit der Methode besteht darin, daß nicht jede lichtabsorbierende Schicht ein maligner Tumor sein muß, sondern daß auch subretinale Blutungen, organisierte fibröse Schwarten nach Blutungen und entzündliche Veränderungen mit Pigmentzusammenballungen tumorverdächtige diasklerale Verschattungen bedingen. Außerdem entstehen Irrtümer durch nekrotisches und zystisch verändertes Tumorgewebe. Bei

BÖKE und AZARBAYDJANI waren immerhin von 52 diaphanoskopisch untersuchten Tumoren 5 durchleuchtbar.

3. Probepunktion.

Ob eine Probepunktion zur Differentialdiagnose pathologischer intraocularer Veränderungen geeignet ist oder nicht, war von Anfang an umstritten. REMKY suchte im Kammerwasser, andere in der subretinalen Flüssigkeit oder durch direkte Punktion der Geschwulst (VON GROSZ) durch Nachweis von Tumorzellen weiterzukommen. Es wurde aber immer wieder darauf hingewiesen, daß bei einer Punktion einerseits in hohem Maße die Gefahr einer Verschleppung von Tumorzellen in die Sklera und auch Orbita besteht und andererseits eine sichere Methode der zytologischen Beurteilung von aspirierten Zellen bis heute nicht vorhanden ist (JAENSCH, VELHAGEN, REMKY).

Bei Abwägen sämtlicher Unsicherheiten und des hohen Risikos dieser Methode muß nach unserer Ansicht von der diagnostischen Probepunktion abgeraten werden (DOLLFUS, BÖKE und AZARBAYDJANI, NOVER 1965).

4. Radioaktive Isotope.

Um zur Artdiagnose einer tumorösen Veränderung der Aderhaut zu kommen, wurden auch biophysikalische Methoden eingeführt. So haben THOMAS, KROHMER und STORAASLI 1952 radioaktive Isotope verwandt.

Das Verfahren benutzt den erhöhten Phosphat-Stoffwechsel maligner Tumoren als Indikator, also die erhöhte Speicherung radioaktiv markierten Phosphors in einem malignen Melanom. Im gesunden Auge wird P_{32} am stärksten in die Augenmuskulatur und am zweitstärksten in die Chorioidea aufgenommen (MEYERRATKEN und MEHL). Die Beziehungen zwischen P_{32} -Aufnahme, -Speicherung und -Abgabe sind allerdings schon in normalen Augen äußerst schwankend und abhängig von Durchblutung und Gefäßreichtum des Gewebes sowie Transportgeschwindigkeit des Isotopes durch Gefäß- und Zellmembranen. Diese Aktivitätsschwankungen müssen bei der Beurteilung pathologischer Veränderungen mit berücksichtigt werden.

Das Gewebe eines malignen Melanoms ist besonders zellreich und schnell wachsend und zeigt deswegen gegenüber der Umgebung eine selektive und zeitlich erhöhte P_{32} -Aktivitätsanreicherung, sodaß man über malignen Melanomen eine meßbar größere P_{32} -Aufnahme findet (MEYERRATKEN und MEHL, JUTTE, DRESSLER und CORRENS).

P_{32} zerfällt unter Emission von Betastrahlen mit einer mittleren Reichweite im Gewebe von 2 bis 3 mm, weswegen nach NOVER und GERBAULET der Abstand des Zählrohres zum Tumor nicht mehr als 3 mm betragen darf. Aus diesem Grunde muß ein spezielles, sog. "gefenstertes Halogen-Zählrohr" verwandt werden, welches nur nach einer Seite strahlenempfindlich ist.

Nach NOVER ist der P_{32} -Test nur dann eine wertvolle zusätzliche Hilfe bei der Abgrenzung benigner Prozesse von malignen Aderhautmelanomen, wenn die aufgezeigten physikalischen und biologischen Faktoren berücksichtigt werden; insbesondere muß bei jeder Untersuchung garantiert sein, daß das Zählrohr im Bereich des Tumors auf der Sklera auf sitzt. Unter den günstigsten Voraussetzungen bereits vorher klinisch diagnostizierter Aderhautmelanome bei 98 Augen kamen VOGEL und STRÖTGES bei Anwendung des P_{32} -Testes auf eine Treffsicherheit von 95 %. Dennoch sollte im Einzelfall eine gewisse Skepsis am Platze sein, da es eine Reihe von Fehlerquellen gibt und ein negativer Test einen malignen Tumor keineswegs immer ausschließt, ein positiver Ausfall aber nicht zuverlässig einen Tumor anzeigen muß (MEYERRATKEN, NOVER 1965).

5. Melaninprobe.

Normalerweise wird im klinischen Routinebetrieb bei Verdacht auf Melanoblastom der Aderhaut noch ein Melaninnachweis im Urin durchgeführt. NOVER fand unter 100 histologisch gesicherten Melanosarkomen nur 1 positiven Befund und CIBIS unter 70 keinen. Alleine diese Zahlen zeigen die Unzuverlässigkeit des Testes.

6. Nachweis von Tumorzellen im strömenden Blut.

Auch der Nachweis von Tumorzellen im strömenden Blut ist mit

erheblichen Unsicherheiten belastet. Erstens gibt es bis heute keine Kriterien, die eine sichere Zuordnung der untersuchten Zelle zu gut- oder bösartig erlauben (ZINSER) und zweitens sind die Anreicherungs- und Isoliermethoden der tumorverdächtigen Zellen sehr schwierig. Hinzu kommt die Unsicherheit über die Faktoren, welche zu einer Ausschwemmung von Tumorzellen in das Blut führen. Entsprechend konnte von NOVER nur bei 4 von 34 Patienten mit Aderhautmelanom Tumorzellen im Blut gefunden werden.

Die oben beschriebenen Unsicherheiten lassen diese Methode zunächst nur als Suchmethode ohne wesentliche Aussagekraft erscheinen.

7. Ultraschall.

Eine erheblich stärkere diagnostische Bedeutung hat dagegen die Ultraschalluntersuchung, die 1956 von MUNDT und HUGHES in die Ophthalmologie eingeführt wurde. Die Methode hat sich inzwischen vor allem bei der Differentialdiagnose von serösen und soliden Netzhautabhebungen und intraocularen Blutungen bewährt.

Bei der Untersuchung mit Ultraschall werden Schallwellen von 16000 Hz bis 100000 MHz verwandt, die von jedem Medium, auf welches sie treffen, teilweise reflektiert und über eine Braun'sche Röhre sichtbar gemacht werden (KRAUTKRÄMER). Bei intraocularen Tumoren werden die Schallwellen sowohl von der Tumoroberfläche als auch aus dem Tumorrinneren zurückgeworfen. Gut- und bösartige Tumoren können echographisch nicht differenziert werden (MARATOS). Haben intraoculare Tumoren in ihrem Inneren Nekrosen und Zysten, so entstehen unter Umständen irreführende Echogramme. Erst

in neuerer Zeit wieder haben SCHÜPBACH und DAICKER anhand der Schallkurven bei einem tubulär-perisinusoid aufgebauten Tumor die Schwierigkeiten bei der Interpretation von Tumorechogrammen aufgezeigt. Um eine pathologische Veränderung mit Ultraschall überhaupt fassen zu können, muß sie nach NOVER (1963) und LÖPPING mindestens 0,8 mm und nach ABEL, OSSOINIG und TILL sogar 1,5 mm prominent sein. Das bedeutet, daß ein Tumor mindestens 3 bis 5 dptr. prominent sein muß, um von anderen Prozessen sicher unterschieden werden zu können. Die Ausdehnung und Größe eines pathologischen Bezirkes läßt sich durch Verschieben des Prüfkopfes genau abtasten.

Insgesamt kann aber doch gesagt werden, daß die Methode der Ultraschalldiagnostik eine wertvolle Hilfe bei der Differentialdiagnose pathologischer intraocularer Prozesse darstellt, vor allem auch deswegen, weil ihre Aussagekraft von Trübungen der optischen Medien unabhängig ist und die Methode auch durchgeführt werden kann, wenn eine Untersuchung mit dem Augenspiegel unmöglich ist. Allerdings erlaubt die Methode keine sichere Unterscheidung von malignen Melanomen, Retinoblastomen, Karzinommetastasen und organisierten Blutungen (CRSALA, NOVER 1963).

B Hauptteil

Aus dem bisher Gesagten ist klar geworden, daß es zwar viele Methoden zur Diagnostik intraocularer Tumoren gibt, daß jedoch keine 100 %ig sicher ist. Deshalb hat die Suche nach weiteren, besseren diagnostischen Verfahren bisher nicht geendet, und man hat in diesem Zusammenhang schon früh große Hoffnungen auf die neu eingeführte Fluoreszenzangiographie gesetzt.

1. Die fluoreszenzangiographische Methode.

Fluoreszierende Farbstoffe wurden zur Darstellung der Augenintergefäßgefäße des Menschen bereits 1957 von SORSBY, MALLIES, GOODHART und MORRIS verwandt, doch erst NOVOTNY und ALVIS (1961) entwickelten eine praktisch verwertbare Methode als sog. Fluoreszenzangiographie, die sich seither als klinische Untersuchungsmethode durchgesetzt hat.

Zur Durchführung benötigt man hohe Lichtintensitäten zwecks Erzeugung einer ausreichenden Fluoreszenz und eine Apparatur zur Serienfotographie mit einem Höchstabstand der Bildsequenz von 1 bis 2 Sekunden. Die Fluoreszenzangiographie wird mit der wässrigen Lösung des Fluoreszein-Natrium durchgeführt, die ihre stärkste Lichtabsorption im Blaubereich zwischen 475 nm und 500 nm besitzt. Die Wellenlänge des abgestrahlten Lichtes liegt im Grünbereich zwischen 500 nm und 600 nm mit einem Maximum bei 530 nm. Fluoreszenz tritt nur in alkalischer Lösung mit einem PH von mehr als 6 auf. Im Blut wird der Farbstoff zu einem großen Teil an Albumine gebunden (HODGE und DOLLERY). Fluoreszein wird in der Niere und der Leber in etwa 26 Stunden ausgeschieden, jedoch können Reste noch nach Tagen nachgewiesen werden. Eine Niereninsuffizienz kann die Ausscheidung von Fluoreszein längere Zeit verhindern und stellt deswegen die einzige Kontraindikation dar (WESSING).

1) Untersuchungsgang.

Der Patient sitzt vor einer speziell für fluoreszenzanographische Aufnahmen von der Firma Zeiss hergestellten Funduskamera und fixiert mit dem nicht untersuchten Auge ein Fixationslämpchen (Abb. 4). Nach Einstellung der Kamera auf das zu untersuchende Auge mittels Beobachtung durch ein Okular werden von einem Assistenten 10 ccm 10-%ige Fluoreszein-Natrium-Lösung in 2 bis 3 sec in die Vena cubitalis injiziert (HAGEDOORN, VAN RHIJN). Rasches Einspritzen ist erforderlich, um eine maximale Fluoreszeinkonzentration in den Gefäßen des Augenhintergrundes zu erreichen. Um die "Arm-Retina-Zeit", welche im Mittel 12 bis 16 sec beträgt, bestimmen zu können, wird zu Beginn der Injektion eine Leeraufnahme angefertigt und nach 8 bis 10 sec die Serienphotographie mit einer Aufnahme Frequenz von 10 Bildern in 15 sec durchgeführt. Je nach Bedarf können Spätaufnahmen nach einigen Minuten und auch noch nach Stunden angefertigt werden.

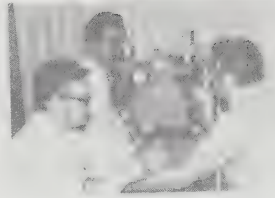


Abb.4: Patient vor der Zeiss-Funduskamera (rechts im Bild)

2) Das normale Angiogramm.

Das i.v. injizierte Fluoreszein erreicht über die Ziliararterien zunächst die Aderhaut, die als erstes intraoculäres Gewebe aufleuchtet. Da das Netzhautpigment den größten Teil sowohl des eingestrahltten wie auch des emittierten Lichtes absorbiert, sind Einzelheiten der Aderhautstruktur nicht zu erkennen. In der Aderhaut kommt es rasch zu einer Diffusion des Farbstoffes in das Stroma, so daß die ganze Chorioidea angefärbt wird (KENYERES). Diese Erscheinung wird als "background mottling" bezeichnet.

Über die Arteria centralis retinae erreicht der Farbstoff schließlich auch die Netzhautgefäße, strömt durch die Kapillaren und fließt über die Venen und die Zentralvene wieder ab. Das Stadium, in welchem sich Fluoreszein nur in den Arterien befindet, heißt "arterielle Phase" (Abb. 5 a). Als erste werden die Arterien im Bereich der Macula vollständig gefüllt, während nasal gelegene Arterien zuletzt aufleuchten.

Von den Arterien wird das Fluoreszein über die Arteriolen

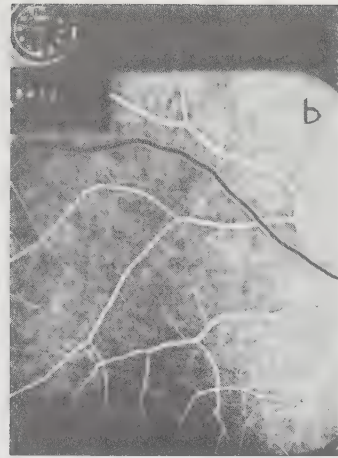


Abb.5a-c: Normaler fluoreszenzangiographischer Befund.

a) Arterielle Phase: Der Farbstoff ist fast ausschließlich in den Arterien.

b) Kapilläre Phase: Deutliche Darstellung der Kapillaren mit beginnendem venösem Rückstrom in lamellärer Form.

c) Venöse Phase: Die Farbstoffkonzentration in den Arterien hat bereits nachgelassen, die in den Venen überwiegt.

in die Kapillarnetze (= "Kapilläre Phase") (Abb. 5 b) geleitet; da sich die Arterien zwischen Papille und Macula zuerst auffüllen, beginnt auch die Anfärbung der Kapillaren im Bereich des hinteren Pols. Dabei sind die Kapillaren als feines Netzwerk deutlich zu erkennen. Von den Kapillaren gelangt der Farbstoff in die Venolen und fließt während der "venösen Phase" (Abb. 5 c) durch die Venen zurück. Der venöse Rückstrom erfolgt in lamellärer Form, weil sich das fluoreszierende Blut aus den kleinen Venen nicht mit dem Blut aus den großen Venen vermischt. Erst wenn das Fluoreszein über die peripheren Venolen zurückströmt, färbt sich das Venenlumen insgesamt an. Dies dauert vom ersten Erscheinen des Farbstoffes in der Zentralarterie etwa 4 bis 5 sec.

Die Zeit, in welcher das fluoreszierende Blut durch die Netzhautarterien fließt und über die Kapillaren in die Venolen gelangt, heißt "Netzhautzirkulationszeit". Sie ist am kürzesten für die die Macula versorgenden Gefäße und beträgt für diesen Bezirk 1,2 bis 3,2 sec. Nach etwa 20 sec ist in den Netzhautgefäßen keine Fluoreszenz mehr nachweisbar. Diese Zeit wird als "Nachphase" bezeichnet. Beim gesunden Auge tritt Fluoreszein-Natrium zu keiner Zeit aus den Netzhautgefäßen aus; dies ist der wichtigste Unterschied im Verhalten der Gefäße von Netzhaut und Aderhaut.

II. Eigenes Krankengut.

Seit 1969 haben wir an der Universitäts-Augenklinik Mainz 23 Patienten mit intraocularen Tumoren fluoreszenzangiographiert. Die Ergebnisse mit dieser Methode sollen mit den Ergebnissen der anderen durchgeführten Untersuchungsverfahren verglichen werden. Bei den 23 intraocularen Tumoren handelt es sich um 21 histologisch bestätigte Melanosarkome der Uvea und 2 metastatische Tumoren.

1. Alter und Geschlecht.

Bei gleicher Geschlechtsverteilung fand sich eine Altersverteilung mit einer deutlichen Häufung der Uveatumoren im 5. und 6. Lebensjahrzehnt (Tab. 1), was mit den Lite-

raturangaben übereinstimmt. Die beiden Patientinnen mit intraocularen Metastasen waren 51 und 58 Jahre alt.

	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
M.:	--	--	--	--	2	3	6	2
F.:	--	--	--	2	1	2	4	1
Summe				2	3	5	10	3

Tab.I: Altersverteilung der 23 Patienten mit malignen Tumoren der Uvea.

2. Anamnese.

Von 25 Patienten kamen 22 zur Untersuchung wegen vorher aufgetretener Sehbeschwerden. Dabei wurde über Schleier-, Flocken- und Nebelsehen, über Sehverschlechterung sowie Zentralskotome geklagt. In 3 Fällen wurden die typischen Symptome einer Netzhaut-Ablösung, in 11 Fällen eine Sehverschlechterung angegeben. Die Länge der Anamnese erstreckt sich von 2 Tagen bis maximal 10 Monate. Meist hatten die Beschwerden vor 4 bis 6 Wochen begonnen. Dabei konnte keine Relation zwischen der Größe des Tumors und der Dauer der Sehbeschwerden gefunden werden.

3. Klinische Befunde.

Die Tumoren fanden sich 9mal im linken und 14mal im rechten Auge. Die genaue Lokalisation der Tumoren innerhalb der Bulbi ist in Tab. III (S. 41) angegeben. 6 Tumoren (= 24 %)

waren peripher gelegen.

In der Größeneinteilung der Tumoren haben wir uns an die 1969 von MEYER-SCHWICKERATH vorgeschlagene Klassifikation der Melanoblastome in 4 Gruppen gehalten:

Gruppe I: bis 2 Papillendurchmesser breit und 2 dptr.
prominent

Gruppe II: 2 bis 5 Papillendurchmesser breit und bis zu
6 dptr. prominent

Gruppe III: größer als Gruppe II, jedoch zur Peripherie
hin noch überall abgrenzbar

Gruppe IV: wie Gruppe III, jedoch zur Peripherie nicht
abgrenzbar.

Es ist oben bereits erwähnt worden, daß die äquatorial gelegenen Tumoren erst relativ spät subjektive Beschwerden machen, so-daß der Augenarzt sie erst sieht, wenn sie bereits eine erhebliche Größe haben. In unseren 6 Fällen hatten sie eine Größe von 10 bis 15 PD Breite und bis zu 20 dptr. Prominenz. Sie gehörten ausnahmslos in die Gruppe IV unserer Einteilung.

Alle 17 anderen fluoreszenzangiographierten Tumoren waren wesentlich kleiner. Auch hier bestätigte sich wieder, daß intraoculare Tumoren im Bereich des hinteren Pols meist schon in frühen Stadien zum Facharzt gelangen. 6 Tumoren fielen in das Stadium I, 4 in das Stadium II und 7 in das Stadium III. In den 7 Tumoren des Stadium III sind auch die beiden metastatischen Geschwülste enthalten.

Ein Sekundärglaukom bestand in keinem Fall. Auch die 6 peripher gelegenen Melanoblastome hatten normale Augeninnendruckwerte, in einem Fall bestand allerdings ein Seitenunterschied von 10 mm Hg, wobei auf dem befallenen Auge ein Druck von 22 mm Hg gemessen wurde.

Bei den 6 Tumoren des Stadium I nach MEYER-SCHWICKERATH fand sich keine Amotio retinae. Die Netzhaut zog in diesen Fällen unbeteiligt über die Tumoren hinweg, nur einmal fand sich eine depigmentierte Randzone. Bei den 6 peripher gelegenen Tumoren sowie bei dem einen temporal unterhalb der Macula mit 8 PD Breite und 5 dptr. Prominenz lokalisierten (Lfd. Nr. 23 in Tab. III) fanden sich hochblasige Netzhautabhebungen mit starkem subretinalen Exsudat. Auch bei den 4 Tumoren des Stadium II wurden jeweils seröse Abhebungen registriert sowie einmal Veränderungen im Pigmentepithel mit grobscholligen Depigmentierungen. Bei den 7 Tumoren des Stadium III bestand bei einem die oben beschriebene hochblasige Amotio, bei den restlichen 6 jeweils eine umschriebene, kollaterale seröse Netzhautabhebung. Die Veränderungen im Pigmentblatt in Form von cystoiden Degenerationen und groben Depigmentierungen sowie an der Netzhaut in Form von prae- und intraretinalen Blutungen waren bei diesen deutlich ausgeprägt.

4. Histologische Befunde.

Von den 21 Melanoblastomen der Aderhaut wurden in der histo-

logischen Klassifikation nach REESE 9 dem gemischten Zelltyp, 7 dem Spindelzell-B-Typ, 4 dem Spindelzell-A-Typ sowie einer dem Epitheloidzell-Typ zugeordnet. Bei den beiden metastatischen Geschwülsten handelte es sich histologisch um Absiedlungen von Mamma-Carcinomen.

III. Ergebnisse der verschiedenen diagnostischen Methoden.

1. Bestimmung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes.

In der Tabelle II ist die Sehschärfe der von den Tumoren befallenen Augen in Relation zur Größe der Geschwülste dargestellt.

Stadium nach
MEYER'SCHWICKERATH

	Sehschärfe: 1,2-0,8 0,7-0,4 0,3-0,1 1/15-1/50 1/50				
I	3	2	1		
II	2	1			1
III	1	1	1	3	1
IV		1		2	1

Tab. II: Sehschärfe der von den Tumoren befallenen Augen in Relation zur Größe der Geschwülste.

Dabei zeigt sich, daß die Augen mit den kleinsten Tumoren eine gute Sehschärfe besaßen, während die größeren Geschwülste eine deutliche Abnahme der Sehkraft bewirkten.

Alle Patienten wurden mehrfach einer exakten Gesichtsfelduntersuchung am Goldmann-Perimeter unterzogen. Es fand sich immer

ein dem Tumor entsprechender Ausfall, bei den Tumoren des Stadium I nach MEYER-SCHWICKERATH waren jedoch nur kleine, relative Skotome für kleinste Reizmarken vorhanden.

2. Diasklerale Durchleuchtung.

Die hier berücksichtigten Patienten wurden alle nur mit der unblutigen Diaphanoskopie untersucht. In 9 von 23 Fällen konnten deutliche Tumorverschattungen sichtbar gemacht werden. Es handelt sich hierbei um die 9 größten Tumoren, die 6 peripher gelegenen und 3 aus dem Stadium III unserer Einteilung. Der kleinste diaphanoskopisch nachweisbare Tumor hatte eine Ausdehnung von 6PD und eine Prominenz von 5 dptr.

3. Melaninprobe.

Ebenfalls bei allen 23 Patienten wurde routinemäßig die Melaninprobe im Harn durchgeführt. Sie war zweimal positiv, was wiederum den geringen diagnostischen Wert der Methode unterstreicht.

4. Ultraschalldiagnostik.

Bei 22 der 23 Tumorpatienten wurde eine Ultraschalldiagnostik durchgeführt. Dabei konnte in 5 Fällen echographisch keine Diagnose gestellt werden. Es handelt sich dabei um die Tumoren des Stadium I. Von den 4 Tumoren des Stadium II konnten 3 echographisch erfaßt werden. Im 4 Fall fand sich ein innerbintumorverdächtiges Echogramm. Die Geschwulst war 3 dptr. promi-

ment. Sobald eine stärkere Prominenz als 4 dptr. gemessen wurde, war echographisch die Diagnose einer soliden Gewebsneubildung möglich.

5. Fluoreszenzangiographie.

Alle 25 Patienten wurden fluoreszenzangiographisch untersucht. Dabei fand sich nach Einstrom des Farbstoffes in die Aderhaut während der früharteriellen Phase über den Tumoren eine feinfleckige Anfärbung in den Randpartien sowie grobfleckige Pigmentierungen in der Tumormitte. Diese konfluieren in der venösen Phase und schließlich geht von den Tumoren für einige Stunden ein helles Leuchten aus. Diese Befunde sind für maligne Melanoblastome der Aderhaut typisch, wir fanden sie in 17 Fällen (Abb. 6, 7, 8, 11, 12). Die Befunde bei unseren zwei metastatischen Tumoren unterschieden sich von den Melanomen nur durch ihr flacheres und ausgedehnteres Wachstum, nicht jedoch durch die Art ihrer Anfärbbarkeit. (Abb. 9). 4 Melanosarkome schließlich konnten auf Grund der Fluoreszenzangiographie nicht sicher eingeordnet werden, das fluoreszenzangiographische Bild bot nicht die oben beschriebenen typischen Merkmale. Dies erklärt sich - wie die spätere histologische Untersuchung ergab - daraus, daß zwischen Tumor und hochbläsig abgehobener Netzhaut ein breites subretinales Exsudat lag (Abb. 10).

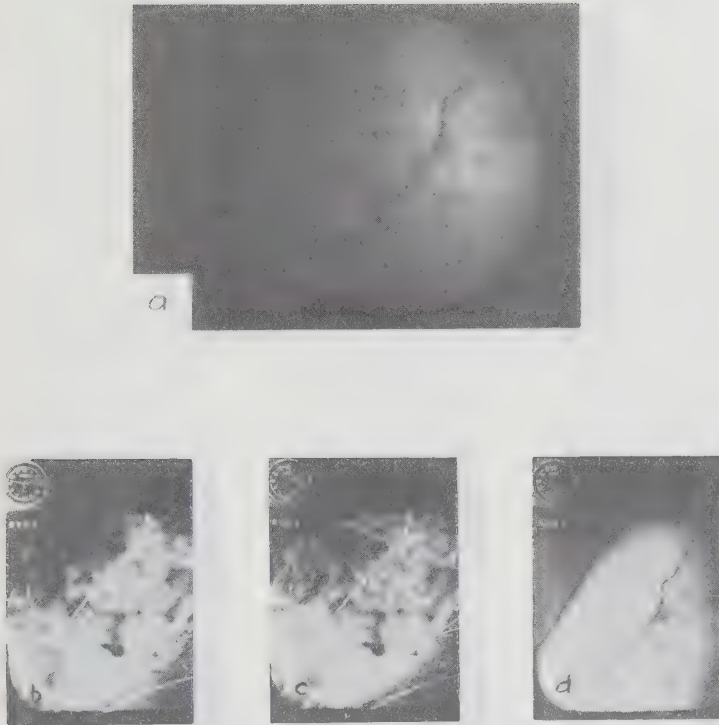


Abb.6a-d: Malignes Melanom der Aderhaut (Pat. U.M., 39 J).

- a) Ophthalmoskopische Ansicht: am Augenhintergrund fällt nasal oberhalb der Papille ein prominenter gelb-brauner Bezirk als tumorverdächtige Stelle auf.
- b-d) Fluoreszenzangiographie: b) mit Beginn des Farbstoffeinstroms kommt es zu einer grobfleckigen Fluoreszenz im Tumorbereich, die rasch zunimmt, wobei die Herde sich vergrößern und c) konfluieren, sodaß in der Nachphase eine diffuse Fluoreszenz bestehen bleibt und d) noch nach Stunden nachweisbar ist.

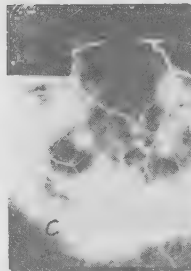
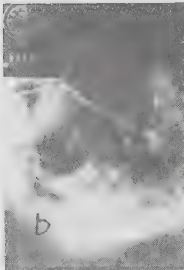
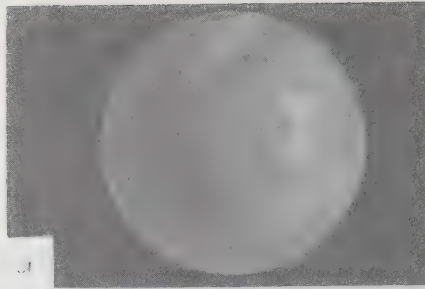


Abb.7a-d: Malignes Melanom der Aderhaut (Pat. M.L., 42 J).
a) Ophthalmoskopische Ansicht: am Augenhintergrund fällt temporal unterhalb der Papille ein prominenter, gelb-brauner, tumorverdächtiger Bezirk auf.
b-d) Fluoreszenzangiographie: b) nach Einstrom des Farbstoffes in die Aderhaut kommt es in der früharteriellen Phase zum Auftreten einer feinfleckigen Fluoreszenz in der Randzone, wobei c) unter rascher Zunahme der Fluoreszenz die Herde konfluieren und schließlich d) der gesamte Tumor hell aufleuchtet.

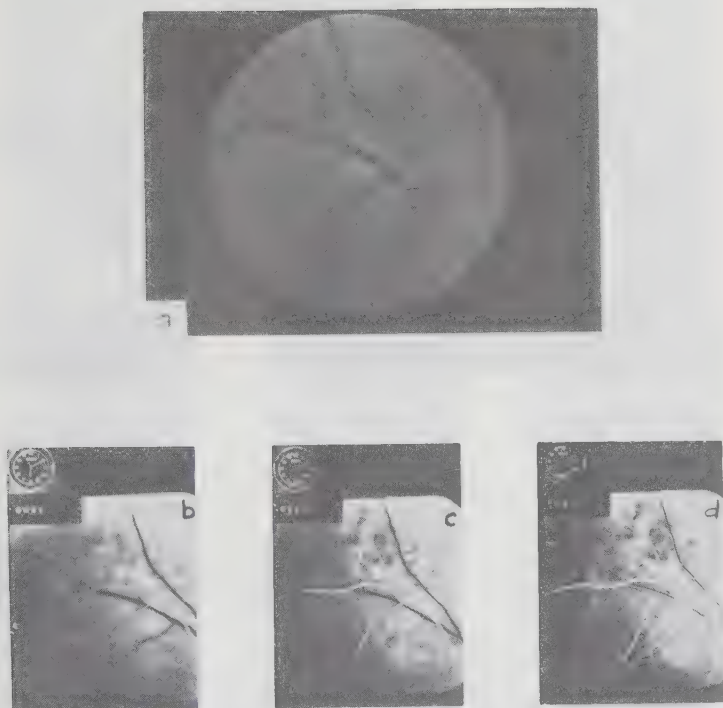


Abb.8a-d: Malignes Melanom der Aderhaut (Pat. K.P., 45 J).

a) Ophthalmoskopische Ansicht: temporal oberhalb der Papille fällt eine gering prominente, grau-braune, unregelmäßig pigmentierte Veränderung auf.

b-d) Fluoreszenzangiographie: b) in der früh-arteriellen Phase Auftreten der grobfleckigen Fluoreszenz im Tumorzentrum und der feinfleckigen Fluoreszenz in den Randpartien, wobei c) die Herde zunehmend konfluieren und schließlich d) der ganze Tumor angefärbt ist.

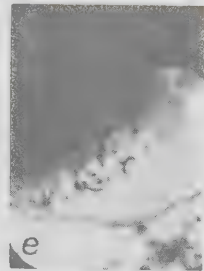
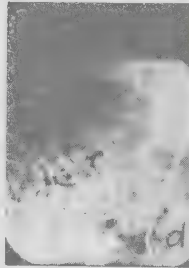
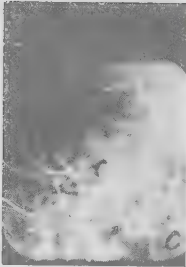
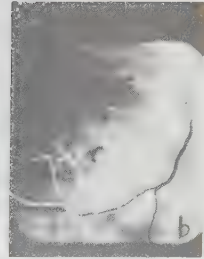
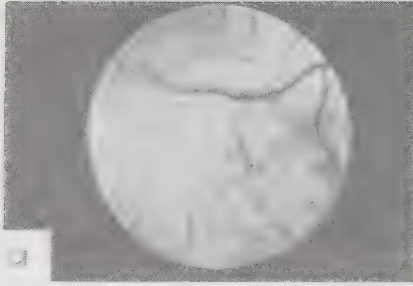


Abb. 9a-e: Metastatischer Tumor der Aderhaut (Pat. U.R., 58 J).

a) Ophthalmoskopische Ansicht: temporal unterhalb der Papille besteht eine gering prominente, flächenhaft ausgedehnte, pigmentarme tumorverdächtige Stelle.

b-e) Fluoreszenzangiographie: b) nach Einstrom des Farbstoffes in die Aderhaut kommt es in der früh-arteriellen Phase zu einer diffusen Fluoreszenz im tumorverdächtigen Bereich, die c) rasch zunimmt und grobfleckig wird und d) in ihrer Anfärbbarkeit von einem malignen Melanom nicht unterschieden werden kann; e) auch nach Abfluß des Farbstoffes aus den Netzhautgefäßen bleibt die Fluoreszenz im Tumor noch stundenlang nachweisbar.

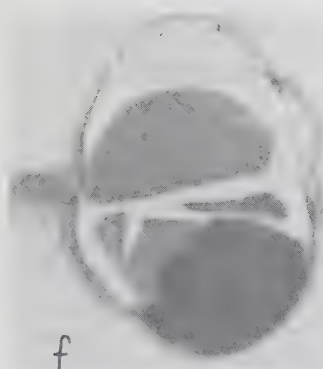
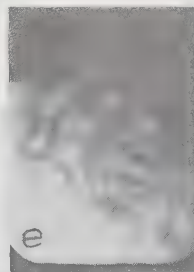
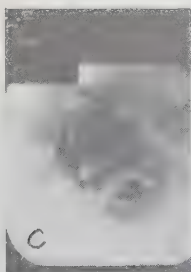


Abb.10a-f: Malignes Melanom der Aderhaut mit hochblasiger Amotio retinae und starkem subretinalen Exsudat.

a) Ophthalmoskopische Ansicht: deutlich ist die hochblasige Netzhautabhebung sichtbar. Es findet sich keine Pigmentierung.

b-e) Fluoreszenzangiographie:

- b) nach Farbstoffeinstrom in die Arterien kommt es zunächst nicht zu einer Fluoreszenz in diesem Bereich;
- c) es stellen sich pathologisch veränderte Gefäße dar, aus denen der Farbstoff langsam austritt;
- d) erst in der spätvenösen Phase kommt es zu einer diffusen Fluoreszenz des gesamten Gebietes, die durch die Anfärbung des subretinalen Exsudates bedingt ist; vereinzelt sind am Grunde grobfleckig fluoreszierende Stellen zu erkennen;

- e) schließlich leuchtet nach Abfluß des Farbstoffes aus den Netzhautgefäßen das ganze Gebiet für lange Zeit hell auf;
- f) Makroskopischer Augapfelquerschnitt (Vergrößerung 2,5fach): die Netzhautabhebung mit dem hohen subretinalen Exsudat im fluoreszenzangiographierten Bereich ist deutlich sichtbar.

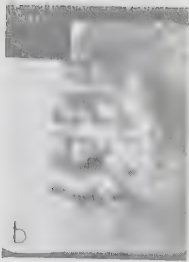


Abb. 11a-d: Malignes Melanom der Aderhaut (Pat. F.S., 61 J).

a) Ophthalmoskopische Ansicht: temporal unterhalb der Papille ist ein kleiner, nur gering prominenter, bräunlich pigmentierter Bezirk sichtbar.

b-d) Fluoreszenzangiographie: b) nach Einstrom des Farbstoffes in die Aderhaut kommt es in der früh-arteriellen Phase zu einer grobfleckigen Anfärbung in diesem Bereich, wobei c) die einzelnen fluoreszierenden Stellen größer werden und d) schließlich konfluieren, sodaß der gesamte Tumor aufleuchtet.

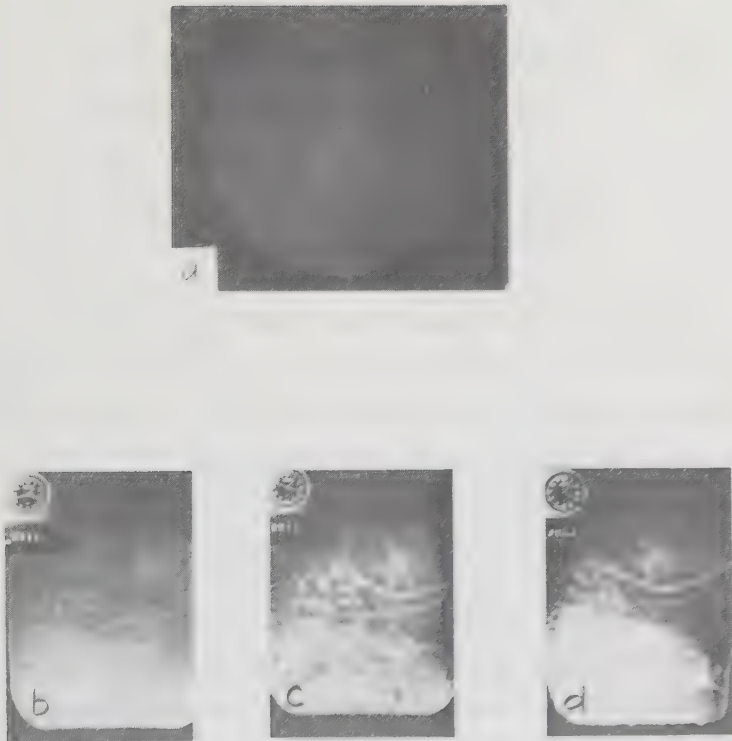


Abb.12a-d: Malignes Melanom der Aderhaut (Pat. J.S., 75 J).

- a) Opthalmoskopische Ansicht: temporal unterhalb der Papille ist ein unregelmäßig pigmentierter, starker prominenter, tumorverdächtiger Bezirk sichtbar.
- b-d) Fluoreszenzangiographie: b) nach Einströmen des Farbstoffes in die Aderhaut kommt es in der früh-arteriellen Phase zu einer rasch zunehmenden feinleckigen Fluoreszenz in diesem Bereich; c) mit zunehmender Anfärbung werden die zunächst feinleckigen fluoreszierenden Punkte gröfien-
ger und konfluieren, bis d) schließlich der ganze Tumor hell aufleuchtet.

C. Diskussion

NORTON und Mitarb. haben zuerst systematisch alle tumorverdächtigen intraocularen Veränderungen - dabei auch 13 histologisch gesicherte Melanoblastome - fluoreszenzangiographisch untersucht. Sie fanden stets in der früharteriellen Phase eine feinfleckige Anfärbung in den Randzonen des Tumors sowie eine grobfleckige Fluoreszenz im Zentrum. Ähnliche Befunde wurden später auch von EDWARDS und Mitarb. sowie von WESSING (1969) beschrieben, der diese Erscheinungen als Mischbild aus der Fluoreszenz des ernährenden Gefäßsystems und der fluoreszenzabsorbierenden Wirkung des Tumorpigmentes wie auch des Pigmentblattes der Retina erklärt. Unsere oben beschriebenen Untersuchungsergebnisse entsprechen somit denen anderer Autoren.

Schon am normalen Fundus können Einzelheiten der Aderhautstruktur wegen des darüberliegenden Pigmentepithels der Netzhaut und der rasch eintretenden Diffusion des Farbstoffes in das Aderhautstroma nicht erkannt werden. Die fluoreszenzangiographische Darstellbarkeit von Tumoren, die von der Chorioidea ausgehen, ist abhängig von der Farbstoffkonzentration in der Aderhaut und der zwischen Aderhaut und Kamera liegenden lichtabsorbierenden Schichten. Einmal entscheidet also der Pigmentgehalt einer Veränderung über ihre fluoreszenzangiographische Sichtbarkeit, zum anderen die Stärke ihrer Durchblutung. Je mehr Pigment eine Veränderung enthält, um so stärker wird die Fluoreszenz absorbiert.

Bei den malignen Tumoren jedoch - auch bei den pigmentierten - kommt es, wie aus unseren oben beschriebenen Befunden klar erkenntlich ist, zu einer raschen Fluoreszenz im erkrankten Gebiet. Diese starke Anfärbung im Fluoreszenzangiogramm während der früharteriellen Phase, häufig noch vor Füllung der Retinagefäße mit Farbstoff, ist bedingt durch die vermehrte Durchblutung der schnell wachsenden Tumoren und ihren Gehalt an großen nutritiven Gefäßen.

Die grobfleckige Fluoreszenz im Tumorzentrum beruht einerseits auf der großen Schichtdicke, welche Überstrahlungseffekte entstehen läßt und oft auch auf der Existenz großer Nekroseherde, cystischer Spalträume und Gefäßerweiterungen im Tumorrinneren. Daneben wirken sich in stark pigmentierten Tumoren natürlich auch Pigmentzusammenballungen absorptiv aus.

Normalerweise ist das in das Aderhautstroma diffundierte Fluorescein schon nach einigen Minuten infolge der Vermischung mit dem gesamten Blutvolumen und des aktiven Rücktransportes in die Gefäßbahn in nur noch ganz geringen Mengen nachweisbar. Im Tumorgewebe läßt sich jedoch noch nach Stunden eine gesteigerte Fluoreszenz nachweisen. Ähnlich sind die Befunde in anderen Geschwülsten, z. B. in Knochen- und Hirntumoren (COPEMAN und Mitarb., MOORE, DAVIS und Mitarb.). Man kann sich diese Vorgänge mit einer gestörten Blut-Gewebsschrankenfunktion der ein Neoplasma versorgenden Gefäße und in Zonen ischämischen Zellunterganges erklären, jedoch muß auch eine besondere Bereitschaft des mesodermalen Gewebes zur Speicherung von Vitalfarbstoffen angenommen werden (BAURMANN).

Es ist für die Aussagekraft der Methode von Bedeutung, daß Naevi weder ophthalmoskopisch von kleinsten Aderhautmelanomen unterschieden werden können noch echographisch wegen der zu geringen Prominenz. Bei der Fluoreszenzangiographie eines Naevus wird die normale Aderhautfluoreszenz im Bereich der Pigmentansammlung durch die Menge des in den Intervaskulärräumen des Aderhautstromas eingebetteten Melaninpigmentes absorbiert. Es kommt zu einer sog. Fluoreszenzlöschung, d. h. der Naevus stellt sich photographisch als dunkler Bezirk inmitten einer fluoreszierenden Umgebung dar (Abb. 14). Nach NAUMANN wird die chorioidale Fluoreszenz auch noch vermindert durch die partielle oder totale Obliteration der Choriocapillaris über dem Naevus. Mehr als die Hälfte der von ihm untersuchten Naevi war histologisch dicker als die benachbarte Aderhaut, nur $1/3$ lag im Niveau der Aderhaut oder war dünner als diese. Wenn der Naevus dünner ist als die Aderhaut, liegt er gewöhnlich in den äußersten Schichten, sodaß er sich fluoreszenzangiographisch überhaupt nicht darstellt.

Bereits NORTON und Mitarb. war aufgefallen, daß ein Naevus aber nicht immer durch eine Löschung im Fluoreszenzangiogramm sichtbar ist. In diesen Fällen wird durch naevusbedingte Veränderungen an der Glaslamelle und dem Pigmentblatt der Netzhaut dieser sonst bei Naevi normalerweise vorhandene Fluoreszenzlöschungseffekt durchbrochen. Drusen der Glaslamelle, die z. B. nach den Untersuchungen von NAUMANN an 193 Naevi in etwa 23 % der Fälle vorhanden waren, lassen die Fluoreszenz

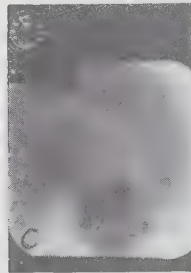
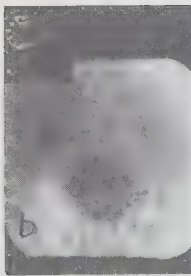
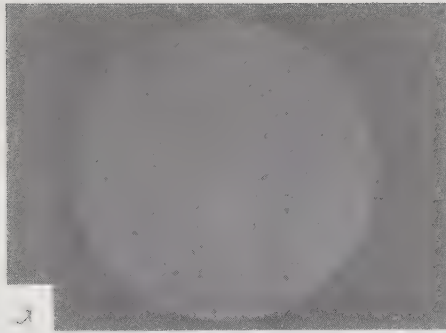


Abb. 14a-c: Naevus der Aderhaut.

- a) Ophthalmoskopische Ansicht: direkt unterhalb der Macula ist ein bräunlich pigmentierter, nicht prominenter Bezirk sichtbar.
- b-c) Fluoreszenzangiographie: b) nach Einstrom des Farbstoffes in die Aderhaut kommt es an dieser Stelle zu einem Fluoreszenzlöschungseffekt, der c) auch nach Abfluß des Farbstoffes aus den Netzhautgefäßen noch bestehen bleibt.

des darunterliegenden Aderhautgewebes und die Fluoreszenz des Naevus wie focussiert passieren und damit sichtbar werden (Abb. 15).

Wenn dazu durch den eigenen Stoffwechselbedarf der Naevi und durch die Kompression der Choriocapillaris die Ernährung des retinalen Pigmentepithels nicht mehr gewährleistet ist und sich Strukturauflockerungen bilden, werden die fluoreszenzangiographischen Bilder denen bei kleinsten Melanosarkomen sehr ähnlich. Die Aufhellungen betreffen bei den Naevi jedoch nur einen Teil des pigmentierten Bereiches, während der Rest dunkel bleibt, sodaß eine Unterscheidung von Melanomen doch zumeist sicher möglich ist. Insgesamt finden sich solche feinfleckigen Aufhellungen bei Naevi auch nur sehr selten (NAUMANN). Das Aufleuchten von Drusen der Glaslamelle kann sicher diagnostiziert werden (KENYERES)(Abb. 15). Wichtig für die Diagnose durch die Fluoreszenzangiographie ist also die Übereinstimmung von angiographischem und ophthalmoskopischem Befund.

Auch subretinale Blutungen können ophthalmoskopisch mit Melanomen verwechselt werden. Vor Einführung der Fluoreszenzangiographie konnten Differentialdiagnose und Diagnose nur durch Verlaufsbeobachtung entschieden werden, fluoreszenzangiographisch unterscheiden sich beide Veränderungen aber deutlich. Alle subretinalen Blutungen führen zu einer Löschung der Aderhautfluoreszenz, da sie als lichtabsorbierende Schicht zwischen der durchbluteten Aderhaut und der Kamera liegen. Selbst kleinste Blutungen bewirken auf der

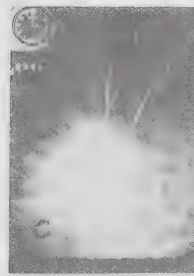
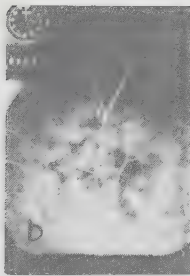
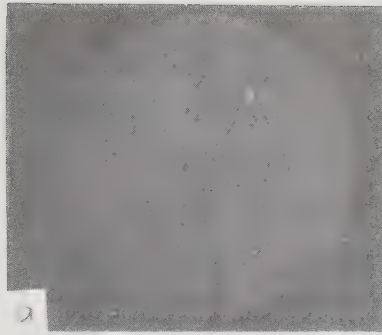


Abb.15a-c: Prominenter Aderhautnaevus.

- a) Ophthalmoskopische Ansicht: temporal oberhalb der Papille ist ein leicht prominenter, bräunlich pigmentierter Bezirk sichtbar.
- b-c) Fluoreszenzangiographie: nach Einstrom des Farbstoffes in die Aderhaut kommt es durch die bei prominenten Naevi vorhandenen kleinsten Defekte im Pigmentepithel sowie durch die Drusen der Glaslamelle zu einem umschriebenen hellen Aufleuchten der Aderhautfluoreszenz; c) die fluoreszierenden hellen Stellen konfluieren nicht und sind insgesamt kleiner als der ophthalmoskopisch sichtbare Naevus. Das Abklingen der Aderhautfluoreszenz beendet das Aufleuchten dieses Bereiches.

diffusen Aderhautanfärbung einen scharf markierten Fluoreszenzlöschungseffekt.

Differentialdiagnostisch spielt noch die Abgrenzung einer serösen Amotio retinae eine Rolle. Hierbei kommt es im Fluoreszenzangiogramm zu einem diffusen, langsamen Aufleuchten des subretinalen Exsudates in der spätvenösen Phase, dann nämlich, wenn der Farbstoff aus dem Aderhautstroma in das subretinale Exsudat übertritt. Falls bei der Netzhautablösung ein intaktes Pigmentepithel mit abgehoben ist, wird das maculare Pigmentepithel - wie im normalen Angiogramm - die Fluoreszenz des darunterliegenden Gewebes überdecken.

Allerdings ist eine sichere Differenzierung dann nicht mehr möglich, wenn die seröse Amotio retinae im Rahmen eines Aderhauttumors auftritt (Abb. 10). Normalerweise führen die Aderhautgeschwülste im Laufe der Zeit, sei es durch subretinalen Erguß, sei es durch Traktion, zu einer Begleitamotio oft erheblichen Ausmaßes (FUCHS). Dadurch, daß sich die subretinale Ergußbildung diffus anfärbt, werden die für Melanosarkome typischen Fluoreszenzstrukturen soweit absorbiert, daß nur noch diffuse Aufhellungen erkennbar sind (NADEL, O'CONNOR, LINCOFF).

Auch von unseren eigenen Fällen konnten 4 Melanosarkome wegen der hochblasigen Begleitamotio durch Fluoreszenzangiographie nicht sicher diagnostiziert werden (Abb. 10). Liegen zusätzlich Blutbeimengungen im subretinalen Exsudat,

dann kann die Absorption der darunterliegenden Fluoreszenz so verstärkt werden, daß überhaupt nur die spätvenöse Anfärbung des Ergusses sichtbar wird. In diesen Fällen ist eine Tumordiagnose durch Fluoreszenzangiographie nicht zu stellen.

Vergleicht man nun die Ergebnisse verschiedener Methoden miteinander, so zeigt sich, daß drei Verfahren den übrigen überlegen sind: die Perimetrie, die Ultraschalldiagnostik und die Fluoreszenzangiographie. Ein weiterer Vorteil dieser Untersuchungsmethoden ist, abgesehen von der Aussagekraft auch die gefahrlose Anwendbarkeit und ihre Wiederholbarkeit.

Vergleichen wir es mit der Ultraschalldiagnostik, so können damit entsprechend dem Auflösungsvermögen der Ultraschallwellen intraoculare Tumoren erst ab einer Prominenz von 4 bis 5 dp_{tr}. echographisch sicher erfaßt werden. Dieses zeigt sich auch im hier besprochenen Krankengut und diejenigen Melanome, welche eine geringere Prominenz hatten, konnten mit Hilfe des Ultraschalles nicht erfaßt werden (Tab. III). Dagegen konnten alle diese kleinsten Tumoren im Stadium I und II unserer Einteilung durch die Fluoreszenzangiographie diagnostiziert werden. Zusätzlich fanden sich in diesen Fällen bei der Perimetrie relative Skotome (Tab. III).

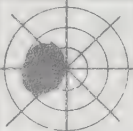
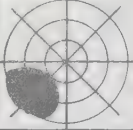
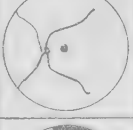
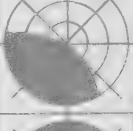
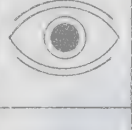
Es ergab sich aber noch ein anderes interessantes Ergebnis beim Vergleich der verschiedenen, von uns angewandten diag-

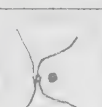
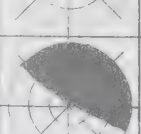
nostischen Methoden, nämlich je größer die Tumoren waren, um so sicherer war ihre Diagnose mit Hilfe der Echographie zu stellen und um so unsicherer mit Hilfe der Angiographie. Für den Patienten und Arzt liegt also einer der wichtigsten Vorzüge der Fluoreszenzangiographie gegenüber allen anderen Methoden darin, daß mit ihr Aderhautmelanoblastome schon in einem ganz frühen Stadium erkannt werden können.

Bis zur Einführung der Fluoreszenzangiographie in die klinische Diagnostik war gerade bei den kleinsten, von der Aderhaut ausgehenden pigmentierten Tumoren eine sichere Urteilsbildung über Malignität oder Benignität nur durch Verlaufsbeobachtung möglich. Dies bedeutete aber, wenn es sich um Malignität handelte, daß wertvolle Zeit verging und ein erhöhtes Risiko für den Patienten in Kauf genommen wurde.

Mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie werden jedoch primär physiologische bzw. unphysiologische Durchblutungsverhältnisse der Aderhautstrukturen direkt sichtbar gemacht. Damit erlaubt die Fluoreszenzangiographie als erstes diagnostisches Verfahren ein relativ sicheres Urteil über die biologische Wertigkeit, also über Benignität oder Malignität von Aderhautprozessen. Hierdurch ist sie zu einer wichtigen Hilfe bei der Diagnostik intraocularer Tumoren geworden und erhöht die Überlebenschance eines Patienten mit bösartigen intraocularen Tumor.

Tab. III: Übersicht über die Ergebnisse der diagnostischen Methoden.

Name			Lokalisation			Lfd. Alter			Melaninprobe Fluoreszenz-		
Nr.			Stadium			Perimetrie			Diaphanoskopie Echographie angio.		
1	W	60	III				+	positiv	positiv		
2	W	61	III				+	positiv	positiv		
3	W	66	III				-	positiv	positiv		
4	S	III	III				-	positiv	positiv		
5	L	I	I				-	negativ	positiv		
6	L	9	IV				-	positiv	tumorver- dächtiger Befund		
7	S	IV	IV				-	positiv	tumorver- dächtiger Befund		
8	L	7+	IV				-	positiv	tumorver- dächtiger Befund		

Name				Lokalisation	Melaninprobe				Fluoreszenz-		
Lfd. Alter					Perimetrie				Diaphanoskopie	Echographie	angio.
Nr.				Stadium							
9	E	11	56				-	positiv	positiv		
10	S	11	65				-	positiv	positiv		
11	A	11	55				-	positiv	positiv		
12	F	11	56				-	positiv	positiv		
13	K	11	61				-	tumorver- dächtiger Befund	positiv		
14	S	11	61				-	negativ	positiv		
15	B	11	59				-	negativ	positiv		
16	H	11	47				-	positiv	tumorver- dächtiger Befund		

Name		Lokalisation		Melaninprobe		Fluoreszenz-	
Lfd. Nr.	Alter	Stadium	Perimetrie	Diaphanoskopie	Echographie	angio	
17	K 67	III				positiv	positiv
18	P K 45	I				negativ	positiv
19	U M 32	I				negativ	positiv
20	T M 70	I				nicht untersucht	positiv
21	G D 52	IIY				positiv	positiv
22	L P 58	III				positiv	positiv
23	R U 58	III				positiv	positiv

D. Zusammenfassung

Einleitend werden Klinik, Morphologie und Prognose der intraocularen Pigmentgeschwülste besprochen. Danach wird auf alle zur Zeit üblichen Methoden zur Diagnostik dieser Tumoren eingegangen unter besonderer Berücksichtigung von Aussagekraft und Fehlerquellen.

Anschließend wird die Methode der Fluoreszenzangiographie beschrieben und die damit erzielten Befunde bei der Diagnostik von 25 intraocularen Tumoren - davon 21 mit einem malignen Melanom der Aderhaut und 2 mit metastatischen Geschwülsten - zusammengestellt. Die Ergebnisse werden mit denen anderer Methoden verglichen.

Es ergab sich, daß gerade kleinste Tumoren, welche die beste Prognose quoad vitam aufweisen und die echographisch noch nicht erfaßbar sind, mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie diagnostiziert werden können. Dagegen können sehr große Geschwülste wegen der sekundären Veränderungen (Netzhautabhebung, subretinale Blutungen) mit dieser Methode nicht mehr sicher beurteilt werden.

Die Untersuchungen zeigen, daß die Fluoreszenzangiographie in der schwierigen Differential-Diagnose der kleinen intraocularen Tumoren eine wertvolle Hilfe ist, weil sie durch verschiedene Anfärbbarkeit eine sichere Unterscheidung zwischen malignen Tumoren, gutartigen Aderhautnaevi und subretinalen Blutungen erlaubt.

E. Literatur

- ABEL, J.O., OSSOINIG, K., TILL, P.: Die Bedeutung der Ultraschalldiagnostik bei Katarakta.
Klin. Mbl. Augenheilk. 159, 27-33 (1971)
- ALGVERE, P. : Fluorescein studies of retinal vasculitis in sarcoidosis. Report of a case.
Acta ophthal. (Kbh) 48, 1129-1139 (1970)
- APPONI, G. : Über das Lebensalter der Patienten mit Melanosarkom der Uvea.
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 672-677 (1961)
- BADTKE, G. : Über Schwierigkeiten bei der Erkennung intraocularer Malignome, nebst Bemerkungen zur Therapie und histologischen Auswertung der echten Melanozytoblastome.
Klin. Mbl. Augenheilk. 128, 526-544 (1956)
- BAURMANN, H. : Die Gefäßpermeabilität von Netzhaut und Aderhaut aus der Sicht klinischer und experimenteller Fluoresceinbefunde.
Ber. dtsch. ophthal. Ges. 70, 242-246 (1969)
- BENEDICT, W.L.: Intraocular Tumors-treatment.
Ophthalm. ibero-amer. 18, 54-55 (1956)
- BENTHIEN, H. : Klinischer Verlauf, Prognose und Therapie des malignen Melanoms der Uvea.
Klin. Mbl. Augenheilk. 155, 4-16 (1968)
- BETTMAN, J.W., FELLOWS, V.: Radiative phosphorus as a diagnostic aid in ophthalmology.
Arch. Ophthal. (Chicago) 51, 171-179 (1954)
- BÖKE, W., AZARBAYDJANI, M.: Die retrobulbäre Diaphanoskopie in der Diagnostik der Aderhaut-Tumoren.
Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 815-828 (1964)
- BÖRNER, R. : Die Krankheiten der Uvea.
In: Der Augenarzt, Bd. V., hsg. von VELHAGEN, K., Leipzig 1963
- BRÜCKNER, R., LUDIN, H.: Zur zytologischen Tumordiagnostik in der Ophthalmologie.
Ophthalmologica (Basel) 133, 169-175 (1957)

- BUSCHMANN, W.: Probleme und Fortschritte der Ultraschall-diagnostik am Auge.
Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 321-347 (1964)
- CALLENDER, G.R.: Maligne melanotische Augentumoren. Eine Studie der histologischen Typen in 111 Fällen.
Klin. Mbl. Augenheilk. 87, 856-857 (1931)
- CALLENDER, G.R., WILDER, H.C.: Melanoma of the chorioid: The prognostic significance of argyrophil fibers.
Amer. J. Cancer 25, 251-258 (1935)
- CIBIS, P. : In: Die Behandlung der Netzhaut- und Aderhaut-tumoren mit Photokoagulation allein oder in Verbindung mit Diathermie und anderen Methoden. Von LINNEN, H.J.
Mod. Probl. Ophthal. (Basel) 2, 169-210 (1962)
- COPEMAN, S.M., COKE, F., GOULDES-BOROUGH, C.: Activated (irradiated) fluorescein in the treatment of cancer.
Brit. med. J. 1929/II, 235-236
- DAVIS, L., MARTIN, J., ASHKENAZY, M., LEROY, G., FIELDS, T.: Radioactive diiodofluorescein in diagnosis and localization of central nervous system tumours.
J. Amer. med. Ass. 144, 1424-1432 (1950)
- EDWARDS, W.C., LAYDEN, W.E., MC'DONALD, R.: Fluorescein angiography of malignant melanoma of the choroid.
Amer. J. Ophthal. 68, 797-808 (1969)
- FUCHS, A. : Zur klinischen Bedeutung der umschriebenen Netzhautabhebung an der Ora serrata bei beginnendem Aderhautsarkom.
Klin. Mbl. Augenheilk. 98, 606-617 (1937)
- GOLOWIN, S.S.: Zur Frage über die retrobulbäre Diaphanoskopie.
Klin. Mbl. Augenheilk. 77, 404 (1926)
- GROSZ, E.v. : Über das Sarkom der Uvea.
Arch. Augenheilk. 100/101, 236-246 (1929)
- HAGEDOORN, A., RHIJN Van S.: Der Augenhintergrund im Fluoreszenzbild.
Klin. Mbl. Augenheilk. 156, 735-737 (1970)

- HAYREH, S. : Choroidal melanomata. Fluorescence angiographic and histopatological study.
Brit. J. Ophthal. 54, 145-160 (1970)
- HEINE, L. : Über Melanose und Sarkose des Augeninnern.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 111, 33-53 (1923)
- HIPPEL, E.v. : Zur Prognose der Uvealsarkome.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 124, 206-220 (1930)
- HIRSCHBERG, J., HOPPE, L.: Über einige seltenere Augengeschwülste.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 16, I, 297-310 (1870)
- HIRSCHBERG, J.: Fragmente über die bösartigen Geschwülste des Augapfels.
Arch. Augenheilk. 10, 41-71 (1881)
- HODGE, J.V., DOLLERY, C.T.: Retinal soft exsudates. A clinical study by colour and fluorescence photography.
Quart. J. Med. 33, 117-131 (1964)
- HOGAN, M.J. : Clinical aspects, management and prognosis of melanomas of the uvea and optic nerve.
In: M. BONIUK: Ocular and adnexal tumors.
Mosby, St. Louis (1962)
- JAENSCH, P.A.: Die Prognose der Enucleation beim Melanosarkom der Uvea.
Klin. Mbl. Augenheilk. 84, 649-662 (1930)
- JENSEN, O.A. : Retinoblastoma in Denmark. 1943 - 1958.
Acta ophthal. (Kbh.) 43, 821-84 (1965)
- JESS, A. : Ein Fall von Sarcom der Chorioidea in frühem Kindesalter.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 69, 2, 281-289 (1908)
- JÜTTE, A., DRESSLER, E., CORRENS, H.J.: Zur Diagnostik intraocularer Tumoren mit radioaktivem Phosphor.
Klin. Mbl. Augenheilk. 140, 313-323 (1962)
- KENNEDY, R.E.: Cystic malignant Melanomas of the uveal tract.
Amer. J. Ophthal. 31, 159-167 (1948)

- KENYERES, P. : Ergebnisse der Augenhintergrundsuntersuchung nach intravenöser Injektion von Fluoreszein.
Klin. Mbl. Augenheilk. 154, 268-269 (1969)
- KING, E.F. : The classification of the uveal melanomata.
Trans. ophthal. Soc. U. K. 57, 557-567 (1938)
- KIRK, H.Q., PETTY, R.W.: Malignant melanoma of the choroid.
Arch. Ophthal. (Chicago) 56, 843-860 (1956)
- KOENIG, I.J. : Malignant melanoma of the iris and ciliary body of a one-eyed patient.
Arch. Ophthal. (Chicago) 51, 656-662 (1954)
- KRAUS, E. : Diagnostische Schwierigkeiten bei Melanomen des Augenhintergrundes.
Klin. Mbl. Augenheilk. 154, 761-762 (1969)
- KRAUFKRAMER, J. und H.: Zerstörungsfreie Werkstoffprüfung mit Ultraschall.
Springer, Berlin 1961
- KRUKENBERG, F.: Zur Lehre vom metastatischen Carcinom der Chorioidea.
Klin. Mbl. Augenheilk. 41, 1, 145-158 (1903)
- LANGE, O. : Zur Diaphanoskopie des Auges.
Klin. Mbl. Augenheilk. 44, I, 362-364 (1906)
- LINNEN, H.J. : Die Behandlung der Netzhaut- und Aderhauttumoren mit Photokoagulation allein oder in Verbindung mit Diathermie und anderen Methoden.
Mod. Probl. Ophthal. (Basel) 2, 169-210 (1962)
- LOPENDING, B., NOVER, A.: Experimentelle Ultraschalluntersuchungen bei primärer und sekundärer Netzhautablösung.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 165, 585-594 (1963)
- MARATOS, P.S.: Experimentelle Ultraschalluntersuchungen zur Differenzierung pathologisch veränderter Gewebe.
Med. Diss. Mainz (1970)
- MEYERHOFER, E., HUBB, H.G.: Der Radio-Phosphor-Test zur Erkennung intra- und extraocular gelegener Tumoren.
Ber. dtsh. ophthal. Ges. 62, 91-94 (1959)

- MEYERRATKEN, E.: Über die Brauchbarkeit des Radionuklidtestes bei der Diagnose intraocularer Tumoren.
Klin. Mbl. Augenheilk. 142, 874-892 (1963)
- MEYER-SCHWICKERATH, G.: Malignes Melanom der Chorioidea.
Mod. Probl. Ophthal. (Basel) 7, 7 (1969)
- MOORE, R.F. : A contribution to the pathology of chorioidal melanoma.
Brit. J. Ophthal. 1, 26-30 (1917)
- MUNDT, G.H., HUGHES, W.F.: Ultrasonics in ocular Diagnosis.
Amer. J. Ophthal. 41, 488-498 (1956)
- NADEL, A., O'CONNOR, P., LINCOFF, H.: Nonfluorescent choroidal melanoma.
Amer. J. Ophthal. 70, 748-752 (1970)
- NAUMANN, G. : Pigmentierte Naevi der Aderhaut und des Ciliarkörpers. Eine klinische und histopathologische Untersuchungsreihe.
Fortschr. Augenheilk. (Basel) 23, 187-267 (1970)
- NORTON, E.W.D., SMITH, J.W., CURTIN, V.T., JUSTICE, J.: Fluorescein fundus photography: An aid in the differential diagnosis of posterior ocular lesions.
Trans. Amer. Acad. ophthal. otolaryng. 68, 755-765 (1964)
- NOVER, A., OEHLERT, W.: Zur Genese des Retinoblastoms.
Klin. Mbl. Augenheilk. 128, 549-557 (1956)
- NOVER, A., GERBAULET, K.: Tumordiagnostik mit Ultraschall und radioaktiven Isotopen am Auge.
Fortschr. Med. 78, 285-287 (1960)
- NOVER, A. : Klinische Ultraschalluntersuchungen bei Netzhautablösung und intraokularen Tumoren.
Klin. Mbl. Augenheilk. 142, 176-194 (1963)
- Ders. : Tumordiagnostik durch den Augenarzt.
Bücherei des Augenarztes (Stuttgart) 44, 34-88 (1965)
- NOVOTNY, H.R., ALVIS, D. L.: A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina.
Circulation 24, 82-86 (1961)

- OKSALA, A., LEHTINEN, A.: Über die diagnostische Verwendung von Ultraschall in der Augenheilkunde.
Ophthalmologica (Basel) 134, 387-395 (1957)
- OKSALA, A. : About selective echography in some eye diseases.
Acta ophthal. (Kbh.) 40, 466-474 (1962)
- PAPOLCZY, F.v.: Metastase eines Mamma-Karzinoms in beiden Augen.
Klin. Mbl. Augenheilk. 97, 486-491 (1936)
- REESE, A.B. : Tumors of the eye.
P. B. Hoeber, New York, 1951
- REESE, A.B., JONES, J.S.: The differential diagnosis of malignant melanoma of the choroid.
Arch. Ophthal. (Chicago) 58, 477-482 (1957)
- REMKY, H. : Tumorzellen im Kammerwasser.
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 641-649 (1961)
- SAMUELS, B. : Anatomic and clinical manifestations of necrosis in eighty-four cases of choroidal sarcoma.
Arch. Ophthal. (Chicago) 11, 998-1027 (1934)
- SCHAPPERT-KIMMYSER, J.: Die Frequenz der sog. Uvealmelanome in Augen mit und ohne Sarkom.
Arch. Augenheilk. 100/101, 46-58 (1929)
- SCHINZ, R.H. : Haematogene Fernmetastasen in beiden Augen bei Mamma-Karzinom.
Klin. Mbl. Augenheilk. 103, 425-432 (1939)
- SCHÜPBACH, M., DAICKER, B.: Schwierige Interpretation der Echogramme eines Aderhautmelanoms von ungewöhnlichem Bau.
Klin. Mbl. Augenheilk. 159, 27-33 (1971)
- SORSBY, A., ELKELES, A., GOODHART, G.W., MORRIS, I.B.: Experimental staining of the retina in life.
Proc. roy. Soc. Med. 50, 1271-1272 (1937)
- TERRY, T.L., JOHNS, J.P.: Uveal sarcoma - malignant melanoma.
Amer. J. Ophthal. 18, 903-913 (1935)
- THIEL, R. : Diagnostik und Therapie der Geschwülste des Auges und seiner Umgebung.
Bücherei des Augenarztes (Stuttgart) 6, 19-72 (1939)

- THIEL, R., OTTO, J., TOPPEL, L.: Statistische Untersuchungen
über das intraoculare Melanoblastom und Retino-
blastom.
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 682-704 (1961)
- THOMAS, C.I., KROHMER, J.S., STORAASLI, J.P.: Detection of
intraocular tumors with radioactive phosphorus.
Arch. Ophthal. (Chicago) 47, 276-286 (1952)
- VELHAGEN, C. : Ueber den Befund von zwei Choroidealsarkomen
in einem Augapfel.
Klin. Mbl. Augenheilk. 64, 252-255 (1920)
- VELHAGEN, K. : Über die diagnostische Punktion bei Verdacht
auf Sarkom der Aderhaut.
Klin. Mbl. Augenheilk. 107, 354-361 (1941)
- VOGEL, M.H., STRÖTGES, M.W.: Der Wert des ⁵²P-Testes bei der
Diagnose intraocularer Aderhautmelanome.
Klin. Mbl. Augenheilk. 159, 375-382 (1971)
- WEGNER, W., MARQUARDT, R.: Behandlung des Melanoblastoms der
Aderhaut mit dem Lichtkoagulator nach MEYER-
SCHWICKERATH in kritischer Sicht.
Klin. Mbl. Augenheilk. 159, 800-815 (1961)
- WESSING, A. : Fluoreszenzangiographie der Retina.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
- ZINSER, K.H. : Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
VEB Gustav Fischer, Jena 1957

Herrn Prof. Dr. med. A. Nover
bin ich für die Überlassung des
Themas und für die mir jederzeit
zuteil gewordene Anregung und
Förderung zu aufrichtigem, herz-
lichem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 13. April 1942 wurde ich als drittes Kind des Arztes Dr. med. Conrad Schneider und seiner Ehefrau Anneliese, geborene Gleitsmann, in Bad Kreuznach geboren. Vom Herbst 1948 bis Ostern 1952 besuchte ich die Grundschule in Bad Kreuznach, anschließend dort die altsprachliche Abteilung des staatlichen Gymnasium, wo ich Ostern 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend ergriff ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, das ich mit dem Staatsexamen im Sommer 1968 beendete. Nachdem ich die Medizinalassistentenzeit an den Universitätskliniken in Mainz absolviert hatte, begann ich im April 1970 mit der Facharztausbildung an der Universitäts-Augenklinik Mainz.

